

Héparine

Citation for published version (APA):

Hemker, H. C., Fischer, A. M., & Cornu, P. (1986). Héparine. *Semaine des Hopitaux*, 62(6), 347-356.

Document status and date:

Published: 06/02/1986

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

HÉPARINE

par H.C. Hemker,
A.M. Fischer et P. Cornu

Des extraits tissulaires aqueux dotés d'une activité anticoagulante ont déjà été décrits à la fin du dix-neuvième siècle, notamment par Pavlov, en 1897. La découverte de l'héparine telle que nous la connaissons maintenant est habituellement attribuée à Howell et Holt (1918) [1]. Mais eux-mêmes reconnaissent l'antériorité des travaux de Jay McLean (1916) et bien d'autres préparations comparables ont été décrites avant cette date [2, 3, 4] (voir Jorpes [5] pour plus de détails). Cependant on a remarqué que le produit de Howell et Holt n'était probablement pas l'héparine utilisée actuellement mais un phospholipide. L'utilisation de l'héparine comme médicament antithrombotique a été suggérée par Bayliss dès 1915 [4] mais les premiers essais ne furent réalisés que beaucoup plus tard avec l'obtention de préparations non toxiques d'héparine. Les premières expériences cliniques (voir [5]) ont été décrites par Reed en 1925. Jusqu'à présent la thérapeutique par l'héparine fait plus appel à l'empirisme qu'à une démarche scientifique fondée sur une connaissance parfaite du produit. Nous disposons actuellement de préparations d'héparine différant par leur origine (bovine ou porcine), leur poids moléculaire, leur affinité pour l'antithrombine III, leur présentation sous forme de sels de sodium, de calcium ou de magnésium. On peut les administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée à dose élevée (dite « thérapeutique ») ou à dose faible (prophylactique). On peut discuter indéfiniment du choix des schémas thérapeutiques. En réalité, le manque de données scientifiques solides engendre la situation confuse que nous connaissons à ce sujet.

L'héparine n'est pas une substance bien définie mais un mélange, dont seulement 20 à 30 p. cent des composants sont actifs [6, 7, 8]. De plus, les molécules actives contenues dans les préparations d'héparine n'ont pas toutes le même mode d'action. Le premier mode d'action connu de l'héparine sur la coagulation est lié à sa capacité à se fixer sur l'antithrombine III et à inhiber ainsi la thrombine et les facteurs X_a , IX_a , XI_a , XII_a , la plasmine et la kallikréine. Mais pour certaines de ces enzymes (par exemple la thrombine), l'héparine doit également être liée à l'enzyme pour que le complexe héparine-antithrombine III puisse exercer son effet inhibiteur, alors que pour d'autres (le facteur X_a par exemple) seule la liaison de l'héparine à l'antithrombine III intervient. De plus, on sait maintenant que l'héparine, à des concentrations plus élevées, est également capable de diminuer la vitesse de coagulation du sang en absence d'antithrombine III, par des mécanismes encore insuffisamment compris. En l'absence de techniques chimiques valables pour doser l'héparine dans

Notions essentielles

- L'héparine est un mucopolysaccharide acide sulfaté, extrait pour sa préparation industrielle du poumon de bœuf ou de la muqueuse intestinale de porc.
- Les préparations commerciales utilisées sont hétérogènes tant en ce qui concerne leur poids moléculaire que leur composition chimique. Cette hétérogénéité biochimique correspond à une hétérogénéité fonctionnelle, les différentes fractions d'héparine ayant une activité biologique différente. On commence cependant à pouvoir utiliser des préparations d'héparine plus homogènes, en particulier celles dites de bas poids moléculaire.
- L'héparine exerce principalement son action anticoagulante en se liant à l'antithrombine III et en accélérant l'inactivation, par cet inhibiteur, des protéases de la coagulation.
- Cependant l'héparine semble pouvoir exercer son activité biologique par de nombreux autres mécanismes : inhibition de la fixation des sérine-protéases sur les phospholipides, action sur les plaquettes, libération de la lipoprotéine lipase de l'endothélium vasculaire...
- L'héparine n'est active qu'administrée par voie parentérale, intraveineuse ou sous-cutanée.
- Elle est utilisée, aux doses conventionnelles, dans le traitement des thromboses veineuses, artérielles et intracardiaques.
- Elle est utilisée, à faible dose, pour prévenir la survenue de thromboses veineuses et d'embolies pulmonaires au cours de la chirurgie générale.
- Le principal risque de l'héparinothérapie est la survenue d'accidents hémorragiques. Si nécessaire, l'héparine circulante peut alors être neutralisée par l'injection de sulfate de protamine.
- La surveillance biologique de l'héparinothérapie à forte dose peut être effectuée à l'aide de différents tests qui n'apprécient pas tous la même action de l'héparine. Il semble actuellement logique d'utiliser un test appréciant le retentissement global de l'héparinothérapie sur la coagulation (comme le temps de céphaline activé) et une mesure de l'activité inhibitrice de l'héparine vis-à-vis de la thrombine ou du facteur X_a à l'aide de substrats chromogènes.

le plasma, les techniques utilisées actuellement sont toutes basées sur les propriétés biologiques de l'héparine. Toutefois, l'activité anticoagulante in vitro basée sur la mesure de l'inhibition de la thrombine et du facteur X_a (soit sur du fibrinogène soit sur des substrats chromogènes), ne permet pas, a priori, de préjuger de l'activité antithrombotique de l'héparine utilisée. Cette activité antithrombotique n'est pas obligatoirement liée à la seule activité anticoagulante ; d'autres effets de l'héparine (action sur la fibrinolyse, interaction propre de l'héparine avec l'endothélium vasculaire) encore mal connus pourraient jouer un rôle important dans cette activité dont le mode d'évaluation reste à déterminer.

C'est seulement récemment que l'on a effectué avec un certain succès le fractionnement et la purification de l'héparine [8, 9, 10, 11] et que l'on commence à avoir des idées plus

précises sur le mode d'action des différents composants ainsi obtenus. Les possibilités ouvertes par la synthèse d'oligosaccharides identiques aux fractions actives de l'héparine sont encore plus intéressantes [12]. On peut donc espérer connaître prochainement la structure nécessaire à l'activité antithrombotique de certaines molécules et élucider leur mécanisme d'action. Il sera possible ainsi d'obtenir des médicaments plus efficaces avec moins d'effets secondaires gênants. Nous entrons donc dans une phase nouvelle de l'étude de l'héparine ; c'est pourquoi la revue de la littérature présentée ici n'a que la valeur d'un instantané.

PHYSIOPATHOLOGIE

Pour ce qui concerne la physiopathologie de la thrombose, le lecteur est prié de se référer à l'article sur les anticoagulants oraux de cette revue*. Les facteurs de coagulation susceptibles d'être inhibés par l'héparine et l'antithrombine III sont présentés sur la figure 1 [13].

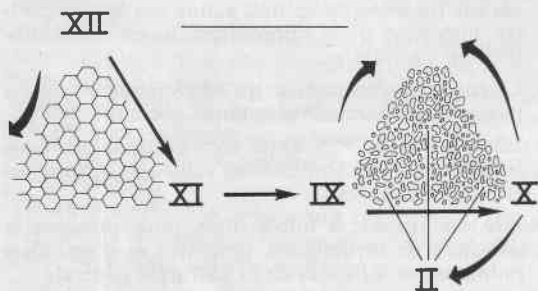


Fig. 1. — Les facteurs de coagulation sensibles à l'inhibition par l'antithrombine III et par le complexe AT III-héparine (voir aussi figure 4 de l'article sur l'anticoagulation orale).

* Voir *Semaine des Hôpitaux*, 5, 30 janvier 1986.

STRUCTURE CHIMIQUE

L'héparine commerciale est un mélange constitué de glycosaminoglycans, de polymères d'hydrates de carbone aminés, sulfonés et acétylés. L'hétérogénéité se manifeste tant dans les variations de poids moléculaire (entre 3 500 et 35 000 daltons ou plus) que dans le contenu en résidus aminés, sulfonés et acétylés.

A partir de tissus comme l'intestin et le poumon, qui sont les sources habituelles des préparations commerciales, l'héparine est isolée sous forme de chaînes linéaires, de poids moléculaires variant entre 7 000 et 25 000 daltons [14, 15]. Si l'extraction est faite dans des conditions peu agressives, des complexes protéine-héparine sont retrouvés, suggérant que l'héparine est un produit de la dégradation de protéoglycans. Dans plusieurs tissus, tels que la peau du rat, les mastocytes ou le mastocytome de la souris et dans plusieurs organes du singe on retrouve l'héparine sous une forme macromoléculaire (PM 1×10^6 daltons) avec des chaînes branchées [16, 17, 18].

La structure chimique de l'héparine est détaillée par Lindahl et Höök [20].

Récemment, on a dégradé et fractionné l'héparine et obtenu ainsi des oligosaccharides plus ou moins bien définis présentant des activités plus ou moins spécifiques. Rosenberg [21, 22, 23] a fait passer de l'héparine sur une colonne contenant de l'antithrombine III immobilisée. Il a ainsi obtenu deux fractions : l'une ne se fixe pas à l'AT III, et représente deux tiers de l'héparine de départ mais moins de 15 p. cent de l'activité anticoagulante, le tiers restant se lie bien à l'antithrombine III et représente 85 p. cent de l'activité anticoagulante. Cette deuxième fraction se montre toujours très hétérogène et peut être subdivisée en plusieurs autres fractions. En comparant ces fractions et leurs activités, on a pu déterminer la structure du fragment qui se lie à l'antithrombine III. Pour Rosenberg, ce serait le tétrasaccharide représenté sur la figure 2a. Selon l'équipe de Lindahl, ce serait un hexasaccharide contenu dans l'octasaccharide représenté sur la figure 2b [24, 25]. Des études du groupe de Choay sur des oligosaccharides synthétiques ont démontré de façon très élégante que la structure minimale, capable de se lier à l'antithrombine III et d'augmenter sa capacité inhibitrice envers le facteur X_a est un pentasaccharide représenté sur la figure 3 [12].

La structure responsable de la liaison de l'héparine aux enzymes protéolytiques est moins bien connue. Un minimum de 14 unités saccharidiques est nécessaire pour que l'héparine puisse augmenter l'inhibition de la thrombine par l'AT III. En ce qui concerne l'inhibition des facteurs IX_a et XI_a, les chaînes de l'héparine doivent comporter 16 unités ou plus. Par contre, 6 unités saccharidiques suffisent pour potentialiser l'inhibition du facteur X_a, de la kalli-

(suite p. 351)

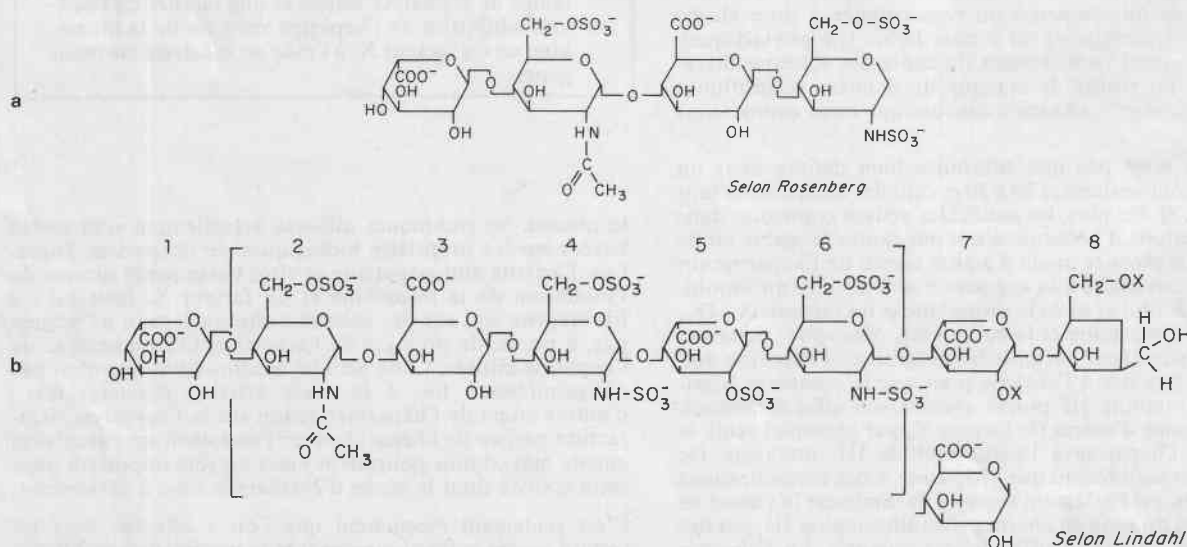


Fig. 2. — Structure du fragment de l'héparine qui se lie à l'antithrombine III.

kréine et du facteur XII a par l'antithrombine III, ce qui correspond au fragment d'héparine se liant à l'AT III et suggère que pour inhiber ces enzymes, l'héparine n'a pas besoin de se lier à elles [26].

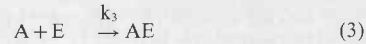
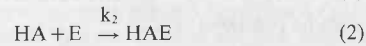
PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES ET MÉCANISMES D'ACTION

L'héparine est un anticoagulant instantané. La propriété la mieux connue de l'héparine est celle de cofacteur de l'antithrombine III. L'antithrombine III est une protéine plasmatique, synthétisée par le foie. Elle a un poids moléculaire de 65 000 daltons et une concentration plasmatique d'environ 2 μM , à comparer à celles du plasminogène (1,4 μM), de la prothrombine (1,5 μM), de la prékallikrène (1,1 μM) et des autres (pro-)enzymes de la coagulation ($<0,5 \mu\text{M}$). L'antithrombine III n'est pas la seule antiprotéase du plasma mais, en présence d'héparine, elle présente l'activité anticoagulante la plus importante. L'héparine ne potentialise pas l'activité des autres antiprotéases telles que l' α_2 -macroglobuline (3,5 μM), l' α_1 -antitrypsine (25 μM), l' α_2 -antiplasmine (0,9 μM).

Récemment, Tollefsen et Blank [27] ont découvert dans le plasma humain normal un nouvel inhibiteur de la thrombine, appelé 2^e cofacteur de l'héparine pratiquement inactif en l'absence d'héparine et qui devient efficace en sa présence mais uniquement à des concentrations élevées (5 à 100 U/ml de plasma). Les concentrations

d'héparine potentialisant l'action de l'AT III vont de 0,01-5 U/ml, de plus fortes concentrations inhibant l'interaction thrombine-AT III. Lors des traitements par l'héparine, les concentrations plasmatiques obtenues sont habituellement inférieures à 1 U/ml. A ces taux, l'AT III reste donc le cofacteur le plus important de l'héparine.

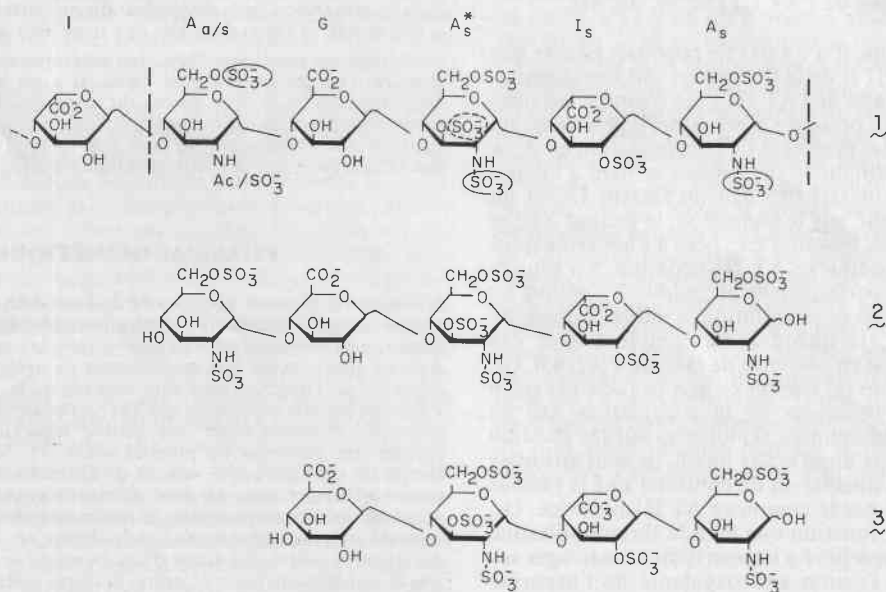
L'interaction entre l'AT III (A), une enzyme (E) et l'héparine (H) peut se décrire comme suit [28] :



Si l'enzyme à inactiver est la thrombine, K_1 est de $5 \cdot 10^{-8}$ M pour une héparine active de bas poids moléculaire (et de 10^{-4} M pour une héparine peu active [29]), k_2 est $2\,300 \times k_3 = 1,7 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ et K_4 est supérieure ou égale à 10^{-5} M).

L'héparine est libérée après avoir participé à la réaction entre la thrombine et l'AT III ; elle joue donc le rôle de catalyseur, rôle déjà envisagé par Seegers [30] et démontré par Markwardt [31] et Björk [32].

Cependant, il existe aussi une interaction directe entre la thrombine et l'héparine [33]. Une constante de dissociation (K_5) de 6×10^{-3} a été rapportée par Griffith [34, 35].



I : acide L- α iduronique ; $A_{\alpha/s}$: N-acétyl O-sulfate-6 de D- α glucosamine (A_s) ou N-sulfate O-sulfate-6 de D- α glucosamine (A_s) ; G : acide D- β glucuronique ; A_s^* : N-sulfate di-O-sulfate-3,6 de D- α glucosamine ; I_s : acide O-sulfate-2 L- α iduronique ; A_s : N-sulfate O-sulfate-6 de D- α glucosamine.

1. **Segment hexasaccharidique** présent dans les deux octosaccharides actifs obtenus après dépolymérisation par l'acide nitreux ou par l'héparinase. Les lignes pointillées délimitent les deux variantes structurales ($A_{\alpha/s}$) de la séquence pentasaccharidique responsable de la liaison avec AT III. Les cercles indiquent les groupes sulfates essentiels. Le cercle en pointillés indique un

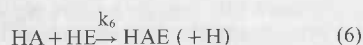
groupe sulfate toujours présent mais dont le rôle n'est pas prouvé essentiel.

2. **Pentasaccharide synthétique** : (N-sulfate O-sulfate-6 de D- α -glucosamine) - 1 \rightarrow 4 (acide D- β -glucuronique) - 1 \rightarrow 4 (N-sulfate di-O-sulfate-3,6 de D- α -glucosamine) - 1 \rightarrow 4 (acide O-sulfate-2 L- α -iduronique) - 1 \rightarrow 4 (N-sulfate O-sulfate-6 de D-glucosamine).

3. **Tétrasaccharide synthétique** : (acide D- β -glucuronique) - 1 \rightarrow 4 (N-sulfate di-O-sulfate-3,6 de D- α -glucosamine) - 1 \rightarrow 4 (acide O-sulfate-2 L- α -iduronique) - 1 \rightarrow 4 (N-sulfate O-sulfate-6 de D-glucosamine).

Fig. 3. — Séquence des fragments d'héparine intervenant dans la liaison à l'AT III selon Choay (reproduction de la figure 1 de [14]).

La controverse sur l'importance relative des réactions 1 et 5 dépend donc de la détermination de K_1 et de K_5 . Pour bien les comparer, il faut qu'elles soient établies dans le même laboratoire avec les mêmes réactifs et les mêmes méthodes. Ce problème n'a pas encore été résolu. De toute façon, l'existence de la réaction (5) explique le fait que de fortes concentrations d'héparine inhibent l'interaction de la thrombine et de l'AT III parce qu'il a été démontré que la réaction (6) :



a comme constante :

$$3,0 \times 10^{-8} \text{ M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$$

Des expériences réalisées par l'équipe de Collen [36] et consistant à greffer soit la thrombine, soit l'AT III sur de l'héparine par des liaisons covalentes, ont permis de démontrer que l'AT III se fixe très fortement à un site bien défini de l'héparine tandis que la thrombine se lie moins fortement et en plusieurs endroits. On arrive ainsi au « modèle glissant » du rôle de l'héparine dans l'interaction thrombine-antithrombine III. L'antithrombine fixe une molécule d'héparine, la chaîne d'héparine peut fixer une molécule de thrombine qui s'approche de la molécule d'AT III en glissant le long de la chaîne. Une fois que les deux molécules ont pu interagir, l'héparine quitte le complexe. La sérine active de l'enzyme est nécessaire à l'interaction avec l'AT III. Dans l'AT III des résidus arginine sont nécessaires à la fixation de la thrombine et des résidus lysine à la liaison de l'héparine mais ces derniers n'interviennent pas dans l'interaction avec la thrombine [37]. L'interaction AT III-thrombine entraîne un clivage protéolytique de l'AT III [38, 39, 40, 41].

En l'absence d'héparine, il n'y a pas de raison de penser que l'interaction de l'AT III et de la thrombine soit fondamentalement différente de celle de l'AT III avec d'autres enzymes protéolytiques. Mais en présence d'héparine, il semble qu'on puisse diviser les sérines protéases de la coagulation en deux groupes : celles qui, comme la thrombine, se lient à l'héparine et à l'antithrombine III (il s'agit du facteur IX_a et du facteur XI_a) et celles qui, tels le facteur X_a, le facteur XII_a et la kallikréine, n'ont pas besoin d'être liées à l'héparine pour être inhibées par le complexe AT III-héparine. En plus le facteur X_a, bien que parfaitement accessible à l'action de l'AT III lorsqu'il est libre en solution, semble protégé de l'inhibition par l'AT III quand il est complexé avec des phospholipides, surtout en présence de facteur V [42, 43]. Or, c'est sous la forme d'un tel complexe que ce facteur exerce sa fonction dans le processus de la coagulation. On ne possède pas encore de données semblables sur les facteurs IX_a et XII_a qui sont eux aussi actifs lorsqu'ils sont adsorbés sur une surface. Il est intéressant de constater que le facteur VII a n'est pas inhibé par le complexe AT III-héparine. Or, ce facteur n'exerce sa fonction que lié à la thromboplastine tissulaire et pas en phase libre. On peut donc s'interroger sur le point d'impact de l'action anticoagulante de l'héparine quand on constate que les réactions qui se jouent sur une surface sont à l'abri de cette activité. Plusieurs interprétations sont possibles mais la thrombine étant la seule enzyme qui exerce son action en étant libre, en solution dans le plasma, et non pas adsorbée à une surface, elle reste la cible préférentielle pour l'inhibition par le complexe AT III-héparine. Ceci prend toute son importance quand on se souvient que les premières traces de thrombine formées renforcent la thrombinoformation en activant les facteurs V et VIII et les plaquettes ; on peut donc imaginer que l'inhibition de la thrombinoformation provoquée par l'héparine est due à l'inhibition d'une ou de plusieurs de ces boucles qui permettent à la thrombine d'augmenter sa propre formation. De toute façon, une action de l'héparine sur l'activation des plaquettes par la thrombine a été décrite [44, 45] mais l'importance de cette constatation doit encore être démontrée.

AUTRES PROPRIÉTÉS

L'effet « clarifiant » de l'héparine vis-à-vis des plasmas lipémiques est connu depuis longtemps. Il est dû à la libération dans le sang, à la suite d'une injection d'héparine, de lipoprotéine lipase liée aux tissus. Les sites de fixation de la lipoprotéine lipase au niveau de l'endothélium des capillaires sont constitués par l'héparane sulfate. L'affinité de la lipoprotéine lipase pour l'héparine étant plus importante que pour l'héparane sulfate, l'injection d'héparine entraîne une libération dans le sang de lipoprotéine lipase. Cette lipoprotéine lipase va hydrolyser les triglycérides des chylomicrons et des VLDL (lipoprotéine de très basse densité) pour former des acides gras libres, du glycérol, des mono- et diglycérides. Certains auteurs [46] pensent que l'héparine pourrait donc ainsi retarder la progression de la maladie athéromateuse, mais ceci nécessiterait des traitements prolongés et il n'existe actuellement aucune preuve clinique de l'efficacité d'une telle thérapeutique.

L'action de l'héparine sur la croissance tumorale et la dissémination métastatique est l'objet de nombreuses publications contradictoires. On a tout d'abord pensé que l'héparine, par son action anticoagulante, pouvait empêcher la fixation d'embolie constitué de cellules cancéreuses dans les capillaires et donc la formation de métastases [47]. Ces cellules cancéreuses circulantes seraient alors plus accessibles aux mécanismes de défense de l'organisme. Mais ces mécanismes deviendraient insuffisants lorsqu'on a affaire à des tumeurs très invasives. L'héparine pourrait alors, selon certains auteurs, être non seulement inefficace mais même augmenter la fréquence et la vitesse de dissémination des métastases chez l'animal [48]. Enfin, une étude récente semble indiquer que l'héparine, en association avec la cortisone, pourrait entraîner une diminution de la masse tumorale et prévenir la formation de métastases en inhibant l'angiogénèse nécessaire à la croissance tumorale [49]. La seule conclusion que l'on puisse donc tirer de ces différentes études est qu'il est difficile actuellement d'affirmer que l'héparine joue un rôle dans la prévention de la dissémination métastatique, et que, même si elle le fait, la façon dont elle agit reste bien mystérieuse.

Le mécanisme par lequel l'héparine exercerait un effet anti-inflammatoire n'est pas encore bien établi. Il a été bien démontré que l'héparine inhibe la voie alterne du complément et que cette propriété ne dépend pas des mêmes structures que celles responsables de l'activité antithrombotique [50] mais rien ne prouve que ce soit ainsi que l'héparine a une action anti-inflammatoire.

PHARMACOCINÉTIQUE

L'impression générale qui découle de l'étude de la littérature sur la pharmacologie de l'héparine est qu'elle est trop compliquée pour être comprise en termes de pharmacocinétique classique. Rappelons tout d'abord qu'il n'existe pas actuellement de préparations d'héparine capables de franchir, sans être dégradées, la barrière digestive. Plusieurs auteurs rapportent que l'héparine après injection intraveineuse est éliminée selon une courbe logarithmique, c'est-à-dire suivant une cinétique de premier ordre [51, 52]. Mais en même temps, on constate que le volume de distribution, la clairance et la demi-vie varient avec la dose administrée. Ainsi, l'héparinémie constatée lors d'une perfusion intraveineuse continue est-elle différente de celle théoriquement attendue lorsqu'on la calcule sur la base des données obtenues à partir d'une injection unique, en admettant une élimination du premier ordre. D'autres auteurs [53] démontrent que l'élimination est linéaire, c'est-à-dire suivant une réaction d'ordre zéro. Par contre, les mêmes auteurs trouvent une élimination de premier ordre chez les malades atteints de maladies thrombotiques ou ayant une atteinte hépatique. Un article récent [54] signale que la courbe d'élimination montre une chute rapide dans la première demi-heure après l'injection intraveineuse, suivie par une courbe qui se situe entre une cinétique d'ordre 0 et une cinétique d'ordre 1. Il est possible de déterminer les « demi-vies apparentes » après injection intraveineuse. Elles sont de 60 à 90 minutes, mais beaucoup plus courtes pour les faibles doses (10 U/kg : $T_{1/2} = 35$ min). La clairance est de 1-1,5 U·min⁻¹·kg⁻¹ pour des doses entre 50 et 100 U/kg et de 1,5-2,0 U·min⁻¹·kg⁻¹ pour des doses de 10 U/kg. Le volume de répartition est environ de 125 ml/kg mais croît avec le taux plasmatique : l'héparine ne passe pas les barrières placentaire, méningée et péritonéale. Les résultats disponibles conduisent à penser qu'une étude plus approfondie du sort de l'héparine dans l'organisme est nécessaire. Beaucoup de questions restent en suspens, par exemple : quel est le rôle exact des plaquettes et de leur facteur 4 dans la

neutralisation de l'héparine ? Est-il certain qu'une partie de l'héparine est liée à l'AT III et séquestrée hors du compartiment vasculaire ? etc.

Mais peut-être est-il préférable d'attendre l'obtention de produits de composition constante et connue avant d'aborder ce problème. En effet, on sait déjà que l'action anticoagulante des fractions d'héparine de bas poids moléculaire, mesurée par l'inhibition du facteur X_a est plus prolongée que celle de l'héparine non fractionnée. Alors que la cinétique de l'héparine administrée par voie intraveineuse est peu claire, celle de l'héparine donnée par voie sous-cutanée est encore plus obscure.

Nous pouvons donc conclure que pour maintenir un taux constant d'héparine en circulation la seule possibilité qui s'offre aux cliniciens dans l'état actuel des connaissances est de perfuser de façon continue l'héparine par voie intraveineuse.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

L'héparine est administrée selon deux schémas thérapeutiques différents (à « forte dose » ou à « faible dose ») correspondant à des situations pathologiques bien distinctes. Les doses élevées sont prescrites lorsqu'on est en présence d'une thrombose manifeste ou quasi certaine. Le terme de doses « thérapeutiques » employé pour caractériser ces doses élevées, opposées aux faibles doses prophylactiques est impropre car, face à une thrombose constituée, l'héparinothérapie n'a pas pour but, comme les traitements fibrinolytiques, d'entraîner une disparition rapide du caillot, mais uniquement d'empêcher l'extension de la thrombose, la formation d'un embolie et la récurrence. L'héparine est ainsi employée au décours de la survenue d'une thrombose veineuse profonde, d'une embolie pulmonaire ou d'une thrombose artérielle. Cependant, dans ces indications, bien que personne ne doute de l'utilité de l'héparine, son efficacité n'a pas encore été démontrée de façon scientifique [55] (voir aussi Jorpes [5]). L'héparine à faible dose est utilisée pour prévenir la survenue d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire dans des situations ou chez des sujets « à risque », et plus particulièrement lorsque les antagonistes de la vitamine K ne peuvent être administrés : chirurgie d'urgence, grossesse. Étant donnée la difficulté de doser avec précision l'héparinémie chez les malades après administration de si faibles doses, on s'est contenté d'administrer aux patients des doses standard selon des schémas thérapeutiques simples. De nombreuses études sur l'efficacité de l'héparine à faibles doses ont donc été entreprises. Il a été démontré que ces faibles doses d'héparine réduisent l'incidence des thromboses veineuses profondes et les cas mortels d'embolie pulmonaire au cours et au décours des interventions chirurgicales [56]. La complication la plus redoutable de la thérapeutique anticoagulante, le saignement, s'est révélée rare lors de l'emploi de faibles doses d'héparine. A une dose de 5 000 UI, deux à trois fois par jour, injectée par voie sous-cutanée, la fréquence des thromboses veineuses profondes diminue de 30 p. cent à 10 p. cent en chirurgie générale [56] ; l'étendue des thromboses s'amointrit [57, 58], la fréquence des embolies pulmonaires tant mortelles que non mortelles diminue [59, 60]. Dans une étude internationale multicentrique [61, 62] comprenant plus de 4 000 malades, les embolies pulmonaires mortelles étaient huit fois plus fréquentes dans le groupe des patients non traités que chez les malades qui recevaient de l'héparine à faible dose. Cependant, l'héparine à faible dose s'est révélée inefficace dans la prévention des thromboses survenant au cours de la chirurgie de la hanche.

Comme l'héparine ne peut s'administrer que par voie parentérale, on lui préfère souvent les antagonistes de la vitamine K lorsqu'un traitement prolongé est nécessaire. Dans une étude récente, Hull et coll. ont comparé l'héparine et l'anti-

coagulation orale par les antagonistes de la vitamine K [63, 64]. Ils ont démontré que l'héparine à faible dose est moins efficace que l'anticoagulation orale dans le traitement des thromboses veineuses proximales, tandis que ces traitements étaient d'une égale efficacité dans le cas de thrombose des mollets. Le traitement de la phase aiguë d'une thrombose est suivi d'un traitement anticoagulant prophylactique. Les mêmes auteurs ont comparé deux traitements préventifs : l'un à la warfarine, l'autre comprenant de l'héparine à faibles doses pendant trois mois, faisant suite à quinze jours de traitement par des doses fortes d'héparine [63]. Ils ont trouvé que les deux traitements se révélaient également efficaces mais que la warfarine provoquait d'avantage de saignements. Dans une deuxième tentative, en utilisant une dose plus faible de warfarine, les deux méthodes étaient toujours aussi efficaces et le risque de saignement se montrait comparable. Une fois de plus, il a donc été démontré que l'anticoagulation orale est acceptable et bénéfique uniquement entre les mains de ceux qui l'appliquent avec soin et sagesse [64].

Schéma thérapeutique

L'héparine à faible dose utilisée pour prévenir les thromboses au cours de la chirurgie est utilisée par voie sous-cutanée comme suit : injection de 5 000 UI, 2 heures avant l'intervention puis injection de la même dose 2 ou 3 fois par jour pendant au moins sept jours et de préférence jusqu'à 2 jours après mobilisation active du malade. Lorsqu'on utilise l'héparine à forte dose par voie intraveineuse, il est préférable d'utiliser la perfusion continue à la pompe électrique. On effectue tout d'abord une première injection « de charge » de 100 UI/kg puis on débute le traitement sur la base de 500 UI · kg⁻¹ · 24 h⁻¹ et on ajuste la posologie en fonction des résultats des tests biologiques. Les injections intraveineuses répétées de fortes doses d'héparine sont déconseillées parce qu'elles provoquent un profil de concentrations plasmatiques en « dents de scie » impliquant des périodes de sur- et sous-dosage et ainsi des risques périodiques de saignement alternant avec des périodes de risques de thrombose. Cependant, si on est obligé d'utiliser ce mode d'administration (6 injections par jour) ou l'injection sous-cutanée (2 ou 3 fois par jour), la posologie sera la même que celle indiquée ci-dessus et ajustée en fonction des résultats des tests effectués sur les prélèvements obtenus juste avant une injection d'héparine intraveineuse, ou à la mi-temps entre deux injections sous-cutanées. A ce moment, on ne dispose pas d'études comparatives qui nous permettent de définir la durée utile de l'héparinothérapie. D'une part la durée minimale dans des cas de thrombose simple d'évolution franche serait de huit jours, d'autre part les traitements à fortes doses supérieurs à six semaines ne sont pas sans danger.

INCIDENTS ET ACCIDENTS

L'hémorragie est la complication majeure de l'héparinothérapie. Elle est peu fréquente lorsque l'anticoagulation est bien contrôlée ; elle peut néanmoins révéler une lésion non diagnostiquée lors de l'instauration de l'héparinothérapie. Elle peut également survenir lorsqu'à l'héparinothérapie s'ajoute un autre facteur d'hypocoagulabilité : thrombopénie, insuffisance hépatique, administration d'aspirine. A cause de ce risque hémorragique, l'héparine est contre-indiquée au cours et au décours de la chirurgie de l'œil, du cerveau et de la moelle épinière. Elle doit être administrée avec prudence chez les sujets âgés. L'héparine peut provoquer une thrombopénie par deux mécanismes différents. Chez environ 5 p. cent des malades, il s'agit d'une thrombopénie modérée et transitoire due à l'effet agrégant direct sur les plaquettes [44]. L'autre mécanisme, de nature immunologique, entraîne dans les trois premières semaines du traite-

ment une thrombopénie grave responsable d'accidents soit thrombotiques, soit hémorragiques, la thrombopénie ne cédant qu'à l'arrêt de l'héparinothérapie. L'héparine peut entraîner des réactions allergiques : les malades sensibilisés peuvent souffrir de maux de têtes graves, tachycardie, vomissements et hypotension pouvant aller jusqu'à l'état de choc. L'administration prolongée d'héparine peut entraîner plusieurs complications, dont la plus sévère est l'ostéoporose, qui peut être responsable de fractures spontanées de vertèbres et de côtes. L'ostéoporose ne se manifeste qu'avec des doses supérieures à 15 000 UI par jour pendant plus de 6 mois. Elle est lentement réversible après arrêt du traitement. Une alopecie transitoire a été décrite lors d'héparinothérapie prolongée. Le taux d'antithrombine III a tendance à diminuer au cours des héparinothérapies prolongées à forte dose [65], phénomène gênant surtout après l'arrêt du traitement. Ceci pourrait expliquer le rebond de thrombose observé par certains auteurs à l'arrêt de l'héparinothérapie. L'administration journalière sous-cutanée d'héparine peut, à la longue, provoquer la formation de nodules douloureux et même la survenue de nécroses des aponévroses. Ceci est accompagné d'une élévation du taux des transaminases glutamo-oxalique et glutamopyruvique sériques, ce qui peut gêner le diagnostic d'infarctus du myocarde ou du poumon ou d'atteinte hépatique.

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'HÉPARINOTHÉRAPIE

Il y a pléthore de tests proposés pour le contrôle de l'héparinothérapie, indiquant que la bonne solution reste encore à trouver [66-73]. Ces différents tests ne fournissent pas toujours des résultats identiques. Il existe en effet deux difficultés fondamentales. La première est que l'héparine n'est pas une substance homogène tant en ce qui concerne ses propriétés biologiques qu'en ce qui concerne sa composition chimique. Les différents tests font en général intervenir des propriétés correspondant à certaines fractions de la préparation d'héparine qui ne reflètent pas forcément l'effet anticoagulant in vivo de l'ensemble du médicament. De plus, il n'existe actuellement comme préparations de référence pour les dosages que des préparations non fractionnées d'héparine. L'héparinémie des malades recevant des héparines fractionnées, en particulier de bas poids moléculaire, est donc dosée en se référant à l'activité d'une héparine étalon non fractionnée, ce qui n'est pas satisfaisant. La deuxième difficulté est causée par la grande variation individuelle des malades. Un même échantillon d'héparine dilué dans des plasmas de différents individus peut donner des résultats totalement différents [74] ! La technique et le mode de prélèvement du sang peuvent aussi influencer de façon importante les résultats des dosages. En particulier les plaquettes, si elles ne sont pas inhibées, peuvent s'activer et libérer

le facteur 4 plaquettaire qui neutralise l'héparine [75]. Le choix des tests de surveillance découle de ces remarques.

Compte tenu des aléas liés au prélèvement, le temps de Howell ne semble pas idéal pour surveiller l'héparinothérapie. Une étude récente a montré que le temps de thrombine n'est pas plus valable [74]. À défaut de mieux, on retombe sur les « habitudes classiques » dont la plus recommandable semble être la surveillance par le temps de céphaline activé, qu'il faudrait maintenir entre 2 et 3 fois celui des témoins. La connaissance des thrombopénies induites par l'héparine justifie la numération répétée des plaquettes. Le temps de céphaline ne donne que des résultats semi-quantitatifs. Des méthodes de dosage de l'héparinémie utilisant des substrats chromogènes basées sur l'inactivation de la thrombine se sont révélées les plus précises à ce jour [74, 75]. Lors de l'emploi d'héparine de bas poids moléculaire et de faible activité antithrombotique, on utilise le même type de méthodes mais basées sur l'inactivation du facteur X_a . Ces méthodes spectrophotométriques ont l'avantage d'être automatisables. Elles ne tiennent compte cependant que de l'une des propriétés de l'héparine (antithrombotique ou anti- X_a) ; c'est pourquoi il est souvent utile de leur adjoindre un test comme le temps de céphaline qui apprécie globalement l'état d'hypocoagulabilité du malade.

Neutralisation de l'effet anticoagulant de l'héparine

La protamine est une protéine très basique ; elle neutralise l'héparine en dissociant le complexe héparine-antithrombine III et en se liant à l'héparine ; le complexe héparine-protamine ainsi formé n'a aucune activité anticoagulante [76]. Mais la protamine libre en excès exerce une activité anticoagulante. L'idéal, lorsqu'on souhaite neutraliser de fortes doses d'héparine par le sulfate de protamine au cours de la chirurgie cardiopulmonaire avec circulation extracorporelle ou de l'hémodialyse, est de doser l'héparinémie et d'adapter, en fonction du résultat, la quantité de protamine injectée ; on utilise alors 1 mg de protamine pour neutraliser 100 UI d'héparine. Lorsqu'on ne peut doser l'héparinémie, on évalue la quantité d'héparine encore présente chez le malade en fonction de la dose injectée et de la demi-vie de l'héparine (environ 90 min). Le sulfate de protamine doit être administré par injection intraveineuse lente. Une injection rapide peut entraîner dyspnée, bradycardie et hypotension. La clairance de la protamine étant plus rapide que celle de l'héparine (environ 15 min), on peut être amené à répéter les injections de protamine pour neutraliser de l'héparine qui était stockée hors de la circulation (héparinothérapie sous-cutanée) et est libérée alors que la protamine préalablement injectée a été totalement éliminée.

Adresse des auteurs

H.C. HEMKER, Rijksuniversiteit Limburg, MAASTRICHT (PAYS-BAS).

A.M. FISCHER, P. CORNU, CHU Necker-Enfants malades, Faculté de Médecine, 75730 PARIS CEDEX 05.

RÉFÉRENCES

- Howell W.H., Holt E. — Two new factors in blood coagulation-heparin and pro-antithrombin. *Amer. J. Physiol.*, 1918, 47, 328-341.
- Morawitz P. — Die Chemie der Blutgerinnung. *Ergebn. Physiol.*, 1904, 4, 307-422.
- Doyon M., Morel A., Policard A. — *C.R. Soc. Biol. (Paris)* 1911, 70, 341-342.
- Bayliss W.M. — *Principles of General Physiology*, 1^{re} ed., p. 703, New York, Longman and Green, 1915.
- Jorpes J.E. — Heparin. In : Markwardt F., *Handbuch exp. Pharmacol. (Neue Serie)* 143-191, Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1971.
- Rosenberg R.D. — Biologic actions of heparin. *Semin. in haemost.*, 1977, 14, 427-440.

7. Lam L.H., Silbert J.E., Rosenberg R.D. — The separation of active and inactive forms of heparin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1976, 69, 570-577.
8. Andersson L.O., Barrowcliffe T.W., Holmer E., Johnson E.A., Sims G.E.C. — Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. *Thromb. Res.*, 1976, 9, 575-583.
9. Choay J., Lormeau J.C., Petitou M. — Oligosaccharides de faible poids moléculaire présentant une activité inhibitrice du facteur Xa en milieu plasmatique. *Ann. Pharm. Fr.*, 1980, 38, 475-477.
10. Aïach M., Michaud A., Balian J.L., Lefebvre M., Woler M., Fourtillan J. — A new low molecular weight heparin derivative. *Thromb. Res.*, 1983, 31, 611-621.
11. Thunberg L., Backstrom G., Grundberg H., Riesenfeld J., Lindahl U. — The molecular size of the antithrombin binding sequence in heparin. *FEBS Lett.*, 1980, 117, 203-206.
12. Choay J., Petitou M., Lormeau J.C., Sinay P., Casu P., Gatti G. — Structure activity relationships in heparin: A synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti-factor Xa activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1983, 116, 492-499.
13. Wessler S., Gitel S.N. — Control of heparin therapy. *Prog. Hemost. Thromb.*, 1976, 3, 311-329.
14. Lindahl U., Cifonelli J.A., Lindahl B., Rodén L. — The role of serine in the linkage of heparin to protein. *J. Biol. Chem.*, 1965, 240, 2817-2820.
15. Choay J., Lormeau J.C., Petitou M. — Oligosaccharides de faible poids moléculaire présentant une activité inhibitrice du facteur Xa en milieu plasmatique. *Ann. Pharm. Fr.*, 1981, 39, 37-44.
16. Horner A.A. — Macromolecular heparin from rat skin. Isolation, characterization and depolymerization with ascorbate. *J. Biol. Chem.*, 1971, 246, 231-239.
17. Horner A.A. — The concept of macromolecular heparin and its physiological significance. *Fed. Proc.*, 1977, 36, 35-39.
18. Ogren S., Lindahl U. — Degradation of heparin in mouse mastocytoma tissue. *Biochem. J.*, 1971, 125, 1119-1129.
19. Casu P., Oreste P., Torri G., Zoppetti G., Choay J., Lormeau J.C., Petitou M., Sinay P. — The structure of heparin oligosaccharide fragments with high anti-factor Xa activity containing the minimal antithrombin III-binding sequence. *Biochem. J.*, 1981, 197, 599-609.
20. Lindahl U., Höök M. — Heparins. *Annu. Rev. Biochem.*, 1978, 47, 385-417.
21. Rosenberg R.D., Armand G., Lam L. — Structure function relationships of heparin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1978, 75, 3065-3069.
22. Rosenberg R.D., Oosta G.M., Jordan R.E., Gardner W.T. — Mechanism of antithrombin action and the structural basis of heparin anticoagulant function. In: R.L. Lundblad, W.V. Brown, K.G. Mann, H.R. Roberts. *Chemistry and Biology of Heparin*, pp. 249-269. Amsterdam, North Holland, 1981.
23. Rosenberg R.D., Lam L. — Correlation between structure and function of heparin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1979, 76, 1218-1222.
24. Riesenfeld J., Thunberg L., Höök M., Lindahl U. — The antithrombin-binding sequence of heparin. Location of essential N-sulfate groups. *J. Biol. Chem.*, 1981, 256, 2389-2394.
25. Oosta G.M., Gardner W.T., Beeler D.L., Rosenberg R.D. — Multiple functional domains of the heparin molecule. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1981, 78, 829-833.
26. Holmer E., Kurachi K., Söderström G. — The molecular-weight dependence of the rate-enhancing effect of heparin on the inhibition of thrombin, factor Xa, factor IXa, factor XIa, factor XIIa, and kallikrein by antithrombin. *Biochem. J.*, 1981, 193, 395-400.
27. Tollefsen D.M., Blank M.K. — Detection of a new heparin-dependant inhibitor of thrombin in human plasma. *J. Clin. Invest.*, 1981, 68, 589-596.
28. Griffith M.J. — Kinetics of the heparin-enhanced antithrombin III-thrombin reaction. *J. Biol. Chem.*, 1982, 257, 7360-7365.
29. Jordan R., Beeler D., Rosenberg R.D. — Fractionation of low molecular weight heparin species and their interaction with antithrombin. *J. Biol. Chem.*, 1979, 254, 2902-2913.
30. Seegers W.H., Warner E.D., Brinkhous K.M., Smith H.P. — Heparin and the antithrombotic activity of plasma. *Science*, 1942, 96, 300-301.
31. Markwardt F., Walzmann P. — Investigation on the mechanism of the antithrombin effect of heparin. *Hoppe-Seyler's Z-Physiol Chem.*, 1959, 317, 64-77.
32. Björk J., Nordenmann B. — Acceleration of the reaction between thrombin and antithrombin III by non-stoichiometric action of heparin. *Eur. J. Biochem.*, 1976, 68, 507-511.
33. Machovich R. — Mechanism of action of heparin through thrombin on blood coagulation. *Biochim. Biophys. Acta*, 1975, 412, 13-17.
34. Griffith M.J., Kingdom H.S., Lundblad R.L. — Inhibition of the heparin-antithrombin III/thrombin reaction by active site blocked-thrombin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1979, 87, 686-692.
35. Griffith M.J., Kingdom H.S., Lundblad R.L. — Fractionation of heparin by affinity chromatography on covalently-bound human-thrombin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1978, 83, 1198-1205.
36. Hoeyleaerts M., Holmer E., de Mol M., Collen D. — Covalent complexes between low molecular weight heparin fragments and antithrombin III. Inhibition kinetics and turnover parameters. *Thrombos. Haemost.*, 1983, 49, 109-115.
37. Rosenberg R.D., Damus P.S. — The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. *J. Biol. Chem.*, 1973, 248, 6490-6505.
38. Rosenberg R.D. — Chemistry of the hemostatic mechanism and its relationship to the action of heparin. *Fed. Proc.*, 1977, 36, 10-18.
39. Pepper D.S., Banhegyi D., Cash J.D. — The different forms of antithrombin III in serum. *Thromb. Haemost.*, 1977, 38, 494-503.
40. Fish W.W., Björk J. — Release of a two-chain form of antithrombin from the antithrombin-thrombin complex. *Eur. J. Biochem.*, 1979, 101, 31-38.
41. Jesty J. — Dissociation of complexes and their derivatives formed during inhibition of bovine thrombin and activated factor X by antithrombin III. *J. Biol. Chem.*, 1979, 254, 1044-1049.
42. Marciniak E., Tsakamura S. — Two progressive inhibitors of factor Xa in human blood. *Br. J. Haematol.*, 1972, 22, 341-351.
43. Joso F., Béguin S. — Changes in the antithrombin III activity at the interface plasma-phospholipids. *Thromb. Haemost.*, 1981, 46, abstract 896.
44. Van Dieijen G., Lindhout M.J., Communications personnelles, 1984.
45. Salzman E.W., Rosenberg R.D., Smith M.H., Lindon J.N., Favreau L. — Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J. Clin. Invest.*, 1980, 65, 64-73.
46. Engelberg H. — Heparin and atherosclerosis. A review of old and recent findings. *Am. Heart J.*, 1980, 99, 359-372.
47. Millar R., Ketcham A.S. — The effect of heparin and warfarin on primary and metastatic tumors. *J. Int. Med.*, 1974, 5, 23-31.
48. Chan S.Y., Pollard M. — Metastasis enhancing effect of heparin and its relationship with a lipoprotein factor. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1980, 64, 1121-1125.
49. Folkman J., Langer R., Lindhardt R.J., Haudenschild C., Taylor S. — Angiogenesis inhibition and tumor regression caused by heparin or a heparin fragment in the presence of cortisone. *Science*, 1983, 221, 719-725.
50. Cofrancesco E., Radaelli F., Pogliani E. — Correlation of sulfate content and degree of carboxylation of heparin and related glycosaminoglycans with anticomplement activity. Relationship to the anticoagulant and platelet-aggregating activities. *Thromb. Res.*, 1979, 14, 179-187.
51. Olsson P., Lagergren H. — The elimination from plasma of intravenous heparin. An experiment study on dogs and humans. *Acta med. scand.*, 1963, 5, 619-630.
52. Lane D., van Ross M., Kakkar V. — Comparison of heparin and a semi-synthetic heparin analogue, A73025. *Br. J. Haematol.*, 1977, 37, 239-245.
53. Toby L., Simon M.D. — Heparin kinetic studies. R.L. Lundblad, W.V. Brown, K.G. Mann, H.R. Roberts. *Chemistry and Biology of Heparin*, pp. 597-614. Amsterdam, North Holland, 1981.
54. De Swart C.A.M., Nijmeyer B., Roelofs J.M.H., Sixma J.J. — Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. *Blood*, 1982, 60, 1251-1258.
55. Lancet Editorial, 1981, 11, 1396.
56. Kakkar V.V. — Prevention of venous thrombo-embolism. *Clin. Haematol.*, 1981, 10, 543-582.
57. Nicolaides A.N., Dupont P.A., Desai S., Lewis J.D., Douglas J.N., Dodsworth H., Fourides G., Luck R.J., Jamieson C.W. — Small doses of subcutaneous sodium heparin in preventing deep venous thrombosis after major surgery. *Lancet*, 1972, 2, 890-893.
58. Gallus A.S. — Established venous thrombosis and pulmonary embolism. *Clin. Haematol.*, 1981, 10, 583-611.
59. Kii J., Axelsen J., Andersen D. — Prophylaxis against postoperative pulmonary embolism and deep vein thrombosis by low dose heparin. *Lancet*, 1978, 1, 1115-1116.
60. Lahnborg G., Bergstrom K., Friman L., Lagergren H. — Effect of low dose heparin on incidence of postoperative pulmonary embolism detected by photoscanning. *Lancet*, 1974, 1, 329-331.
61. International Multicentre Trial. — Prevention of fatal post-operative pulmonary embolism by low doses of heparin. *Lancet*, 1977, 1, 567-569.
62. International Multicentre Trial. — Prevention fatal post-operative pulmonary embolism by low doses of heparin. *Lancet*, 1975, 2, 45-51, 63-64.
63. Hull R., Delmore T., Carter C., Hirsch J., Genton E., Gent M., Turpie G., McLaughlin D. — Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306, 189-194.
64. Hull R., Hirsch J., Jay R., Carter C., England C., Gent M., Turpie G., McLaughlin D., Dodd P., Thomas M., Raskob G., Ockelford M. — Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 1982, 307, 1676-1681.
65. Marciniak E., Gockerman J.P. — Heparin-induced decrease in circulating antithrombin III. *Lancet*, 1977, 2, 581-584.
66. Lee R.J., White P.D. — A clinical study of the coagulation time of blood. *Amer. J. med. Sci.*, 1913, 145, 495-503.

67. Jim R.T.S. — A study of the plasma thrombin time. *J. Lab. clin. Med.*, 1957, 50, 45-60.
68. Yin E.T., Wessler S., Butler J.V. — Plasma heparin : A unique practical, submicrogram-sensitive assay. *J. Lab. clin. Med.*, 1973, 81, 298-310.
69. Pizzuto J., Garcia-Medez S., de la Paz Reyna M., Morales R., Aviles A., Zavala B., Gaos C. — Thrombin time dilution test ; a simple method for the control of heparin therapy. *Thromb. Hemostas.*, 1979, 42, 1276-1285.
70. Kapke G.F., Feld R.D., Witte D.L., Owen W.G. — Esterolytic method for determination of heparin in plasma. *Clin. Chem.*, 1981, 27, 526-529.
71. Teien A.N., Lie M. — Heparin assay in plasma : a comparison of five clotting methods. *Thromb. Res.*, 1975, 7, 777-788.
72. Phillips J.D. — Laboratory evaluation of heparin therapy. *Clin. Lab. Haematol.*, 1980, 2, 53-62.
73. Taberner D.A., Norman C., Poller L., Burslem R.W., Jones J.B. — The value of the standardized partial thromboplastin time in detecting heparin during low-doses prophylaxis. *Br. J. Haematol.*, 1979, 43, 317-322.
74. van Putten J.J., de Ruit M., Beunis M., Hemker H.C. — Interindividual variation in relationships between plasma heparin concentration and the results of five heparin assays. *Clin. Chim. Acta*, 1982, 122, 261-270.
75. van Putten J.J., de Ruit M., Beunis M., Hemker H.C. — Heparin neutralisation during collection and processing of blood inhibited by pyridoral s'-phosphate. *Haemostasis*, 1984, 14, 253-261.
76. Okajima Y., Kanayama S., Maeda Y., Urano S., Kitani T., Watada M., Nakagawa M., Ijichi H. — Studies on the neutralizing mechanism of antithrombin activity of heparin by protamine. *Thromb. Res.*, 1981, 24, 21-29.

HEMKER H.C., FISCHER A.M., CORNU P. — Heparin.
(In French).
Sem Hôp Paris, 1986, 62, n° 6, 347-356.

Synopsis of important principles

- Heparin is a sulfated acid mucopolysaccharide. Industrially prepared heparin is extracted from ox lung or pig intestinal mucosa.
- Preparations available on the market are heterogeneous with respect to both molecular weight and chemical composition. This biochemical heterogeneity implies functional heterogeneity as the different heparin fractions have different biologic activities. However, more homogenous heparin preparations, such as the low molecular weight heparins, are becoming available.
- The chief mechanism of heparin's anticoagulant effect involves binding of heparin to antithrombin III which then accelerates the inactivation of coagulation proteases.
- However, a number of other mechanisms can apparently be operative in heparin's biologic activity such as direct inhibition of serine-proteases, action on platelets, and release of lipoprotein lipase from the vascular endothelium.
- Heparin is active only if administered by a parenteral route, intravenously or subcutaneously.
- Heparin is given, in standard dosages, in the management of venous, arterial and intracardiac thromboses.
- In low dosages heparin is used to protect against venous thromboses and pulmonary embolism in general surgery.
- Bleeding is the main risk of heparin therapy. If needed, circulating heparin can be neutralized by the injection of protamine sulfate.
- High dosage heparin therapy can be monitored by several biologic tests that evaluate different actions of heparin. At present, a reasonable procedure is the combined use of a test that evaluates heparin's overall anticoagulant effect (such as the partial activated thromboplastin time) and of either an assay of heparin's inhibitory effect on thrombin or activated factor X using chromogenic substances.

KEY-WORDS : Heparin. — Thrombosis. — Blood coagulation. — Bleeding. — Lab. Control of.
